第 38 章　THYROID & ANTITHYROID DRUGS

Thyroid Physiology

1. 正常甲狀腺分泌足量的甲狀腺激素

·T_3: triiodothyronine

·T_4: tetraiodothyronine (Thyroxine)

以維持正常生長及發育、體溫、能量水準。

·calctionin: second type of thyroid hormone: 調節 Ca^{++} 代謝。

Thyroid Physiology

2.Iodide Metabolism

* iodide (I):

·from food,water,or medication

· 經由腸胃道吸收

•成人 :intake 150 μg/day (200 μg/day pregnancy)

· 每天從甲狀腺移走約 75 mcg 用於 hormone 合成，及從尿排泄以保持平衡。

•如 iodide 攝入增加，則 thyroid uptake iodine 則減少。

3. Biosynthesis of Thyroid Hormone

A.Iodide Trapping:

·iodide 進入甲狀腺，必須 cAMP 始能帶入 cell 內。

•會被下列 anion 抑制 :SCN^-,NO_3^-,ClO_4^-, TcO_4^-(過鎝酸)

B.Iodide Organification

$$I^- \xrightarrow{\text{peroxidase}} \text{iodine } I_2^0$$

I_2 與 Tyrosine 結合 → 形成 MIT 及 DIT

·coupling: DIT + DIT $\rightarrow T_4$

MIT + DIT $\rightarrow T_3$

·MIT: monoiodotyrosine, DIT: diiodotyrosine

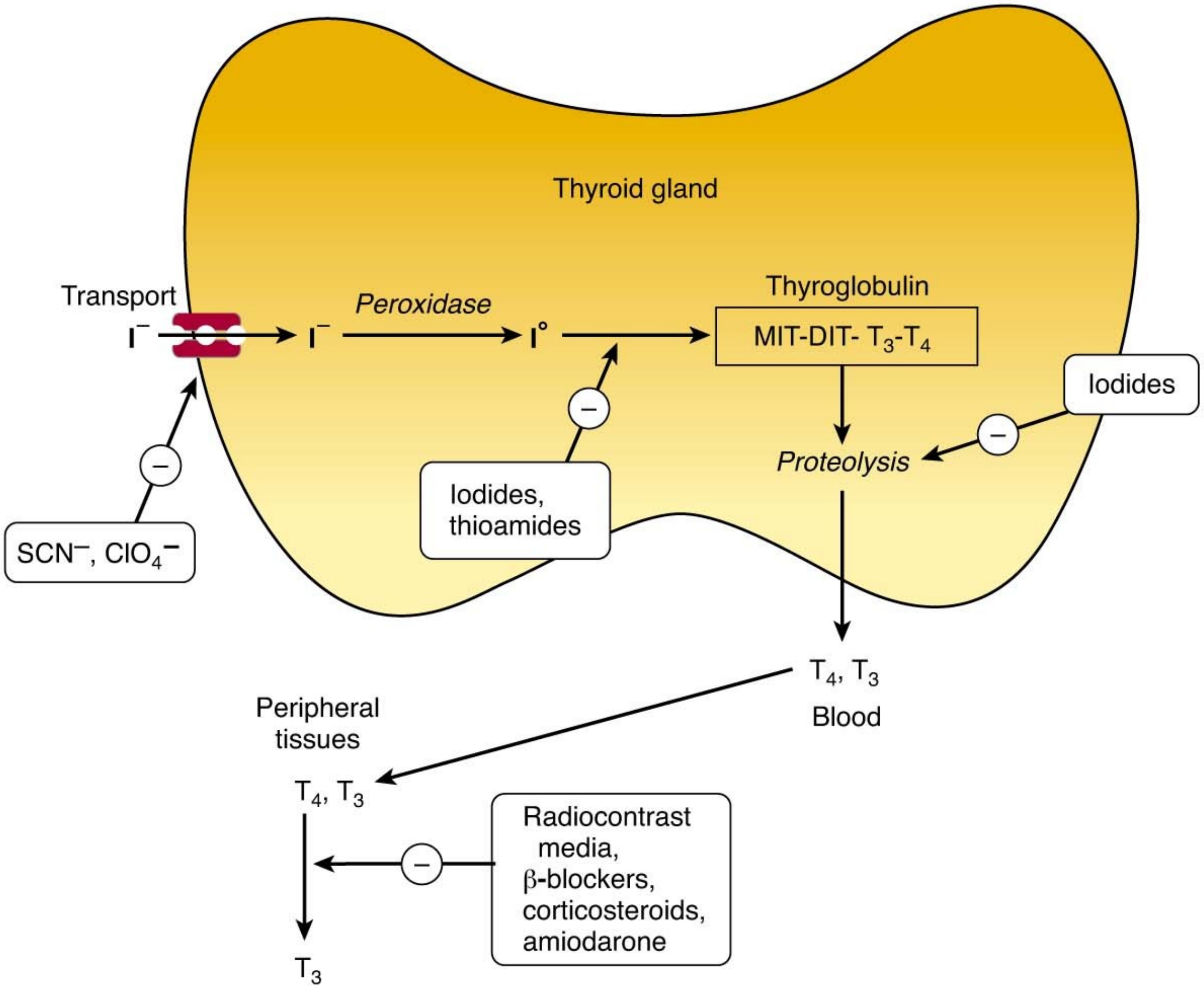


FIGURE 38–1 Biosynthesis of thyroid hormones. The sites of action of various drugs that interfere with thyroid hormone biosynthesis are shown.

4. Transport of Thyroid Hormones

T_4， T_3 與蛋白結合 (可逆性)

為 thyroxine-binding globulin (TBG)

大概 T_4 0.04% 為 free form

T_3 0.4% 為 free form

5. 甲狀腺激素的生理作用

(a) 促進細胞的耗氧

(b) 產熱作用， cardiac rate↑

刺激 BMR(basal metabolic rate).

(c)T_4為生長所必需

(d) 如 BMR↑ ，人有耗損之感，疲憊。

(e)glomerular filtration ↑

6. 甲狀腺激素在周邊的 Metabolism

T_4

T_3

deiodination →

(T_3 強度比 T_4 大 3-4 倍)

·rT_3 無活性

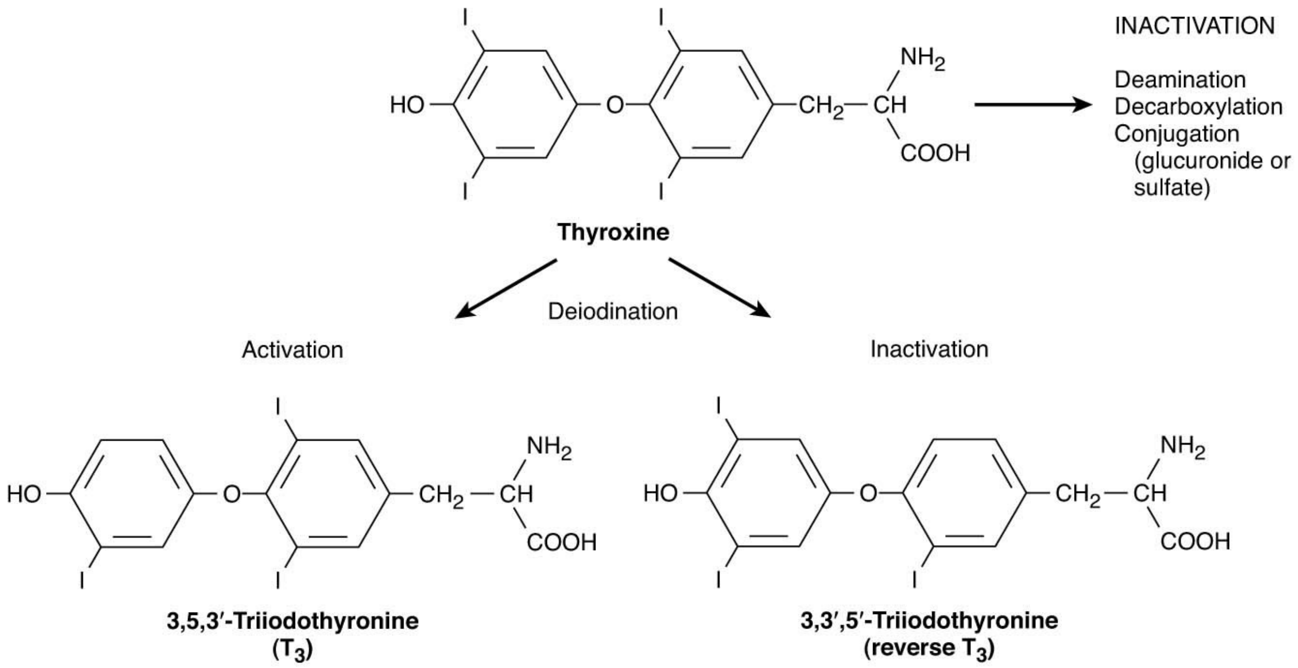


FIGURE 38–2 Peripheral metabolism of thyroxine. (Modified and reproduced, with permission from Gardner DG, Shoback D [editors]: *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 8th ed. McGraw-Hill, 2007.)

7. Evaluation of Thyroid Function

A. Thyroid-Pituitary Relationships

(1) 下視丘 TRH→ 刺激腦下垂體 TSH release

(2) somatostatin, DA, corticoid 抑制

(3) TSH 刺激 T_3, T_4 合成及釋放 ; 但迴饋抑制 TRH,TSH 合成及 release

(4) 少量 iodide 為合成甲狀腺素所必須，但大量會抑制 T_3, T_4 之 production 及 release

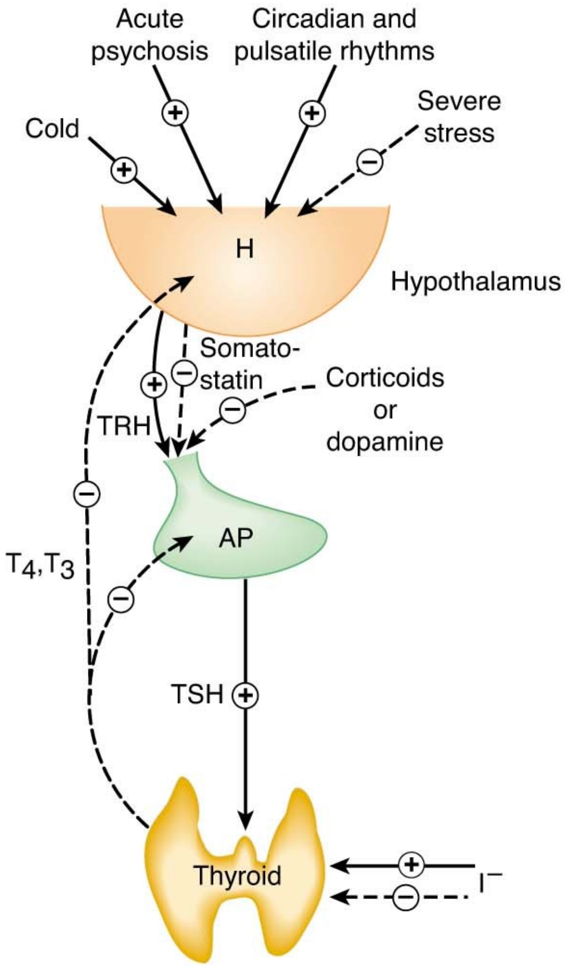
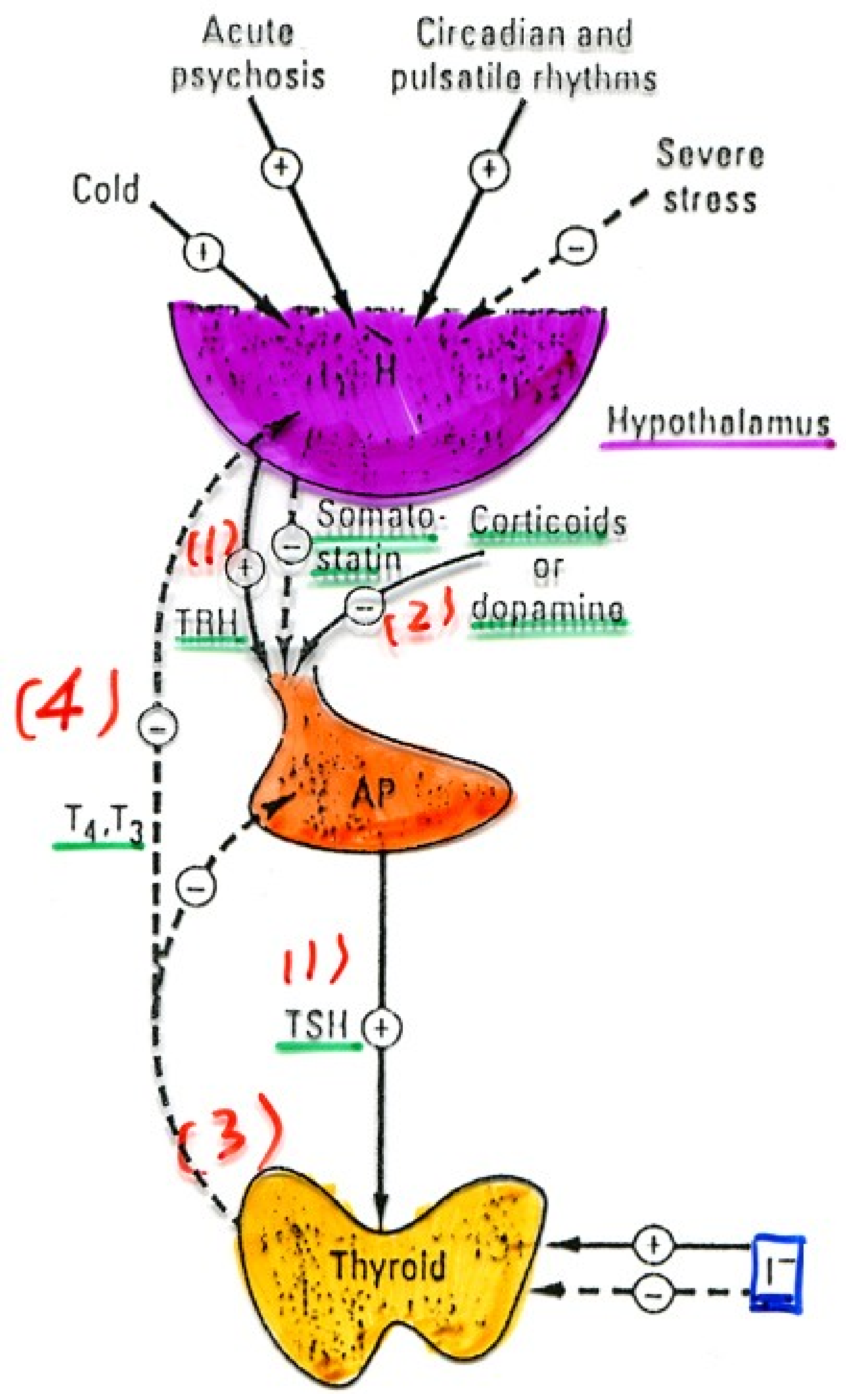


FIGURE 38–3 The hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Acute psychosis or prolonged exposure to cold may activate the axis. Hypothalamic thyroid-releasing hormone (TRH) stimulates pituitary thyroid-stimulating hormone (TSH) release, while somatostatin and dopamine inhibit it. TSH stimulates T_4 and T_3 synthesis and release from the thyroid, and they in turn inhibit both TRH and TSH synthesis and release. Small amounts of iodide are necessary for hormone production, but large amounts inhibit T_3 and T_4 production and release. Solid arrows, stimulatory influence; dashed arrows, inhibitory influence. H, hypothalamus, AP, anterior pituitary.



下視丘 TRH→ 刺激腦下垂體 TSH release

Somatostatin, DA, corticoid 抑制

TSH 刺激 T_4 T_3 合成及釋放；但迴饋抑制 TRH, TSH 合成及 release

少量 iodide 為合成甲狀腺素所必須 , 但大量會抑制 T_4 T_3 之 production 及 release

B. Autoregulation of the Thyroid Gland:

- large doses iodine →inhibit iodide organification (Wolff-Chaikoff block)
- Hashimoto's thyroiditis

  →inhibit thyroid hormone synthesis

  →hypothyroidism

- Hyperthyroidism (loss of the Wolff-Chaikoff block).

C. Abnormal Thyroid Stimulators:

Graves'Disease:

→lymphocytes 分泌 TSH receptor-stimulating antibody (TSH-R Ab[stim]); thyroid-stimulating immunoglobulin, (TSI)

→TSI 會鍵結在 TSH receptor site, 作用與 TSH 同，但作用時間較長→ hyperthyroidism

8. Thyroid Function Tests:

NAME	正常值	甲狀腺過低	過高
Total T_4 by RIA	4.8-10.4 μg/dl	Low	High
Total T_3 by RIA	79-149 ng/dl	正常 or Low	High
FT_4	0.7-1.86 ng/dl	Low	High
FT_3	145-348 pg/dl	Low	High
TSH	0.4-4 μU/ml	High	Low
^{123}I uptake at 24hr	5-35%	Low	High

I. BASIC PHARMACOLOGY OF THYROID & ANTITHYROID DRUGS

一、 Thyroid Hormone

- Chemistry

•天然是 levo(L)isomers } of thyroxine
合成是 dextro(D)isomers

·dextrothyroxine 生物活性大約是左旋 isomer 之 4% 而已。

Table 38-1.

TABLE 38–1 Summary of thyroid hormone kinetics.

Variable	T_4	T_3
Volume of distribution	10 L	40 L
Extrathyroidal pool	800 mcg	54 mcg
Daily production	75 mcg	25 mcg
Fractional turnover per day	10%	60%
Metabolic clearance per day	1.1 L	24 L
Half-life (biologic)	7 days	1 day
Serum levels		
Total	4.8–10.4 mcg/dL	79–149 ng/dL
	(62–134 nmol/L)	(1.2–2.3 nmol/L)
Free	0.7–1.86 ng/dL	145–348 pg/dL
	(9–24 pmol/L)	(2.2–5.4 pmol/L)
Amount bound	99.96%	99.6%
Biologic potency	1	4
Oral absorption	80%	95%

Mechanism of Action

1.Thyroid Hormone 之作用機轉，如下 3 個 Site

(1) 在 cell membrane 上之 receptor protein

T_3 與 receptor 結合，增加 amino acid、 glucose 進入 cell

T_3 另外亦進入 cell 以 diffusion 方式

(2) T_3 與 cytosol-binding protein(CBP) 結合以維持 FT_3 之平衡

(3) FT_3 在 mitochondrial membrane 上 receptor 結合 ; 或在核染質

(nuclear chromation) 上 receptor 結合。

*** bind to receptors in mitochondrial membrane**

→direct: 參與 energy metabolism regulation

→indirect: 促使 protein synthesis

*** bind to receptor in the nuclear chromatin**

→↑RNA polymerase activity and DNA transcription

→↑mRNA synthesis

→↑protein synthesis

Mechanism of Action

2. Thyroid hormones

→sti.membrane Na^+/K^+ ATPase

→↑Na^+ and K^+ transport(sodium pump)

↑oxygen utilization

(1) T_3 在 cell surface 與 Receptor 結合

(2) 促使 Amino acid, glucose uptake 進入細胞內

(3) T_3 與 CBP 作用亦與 Mitochondria 上 receptor 結合

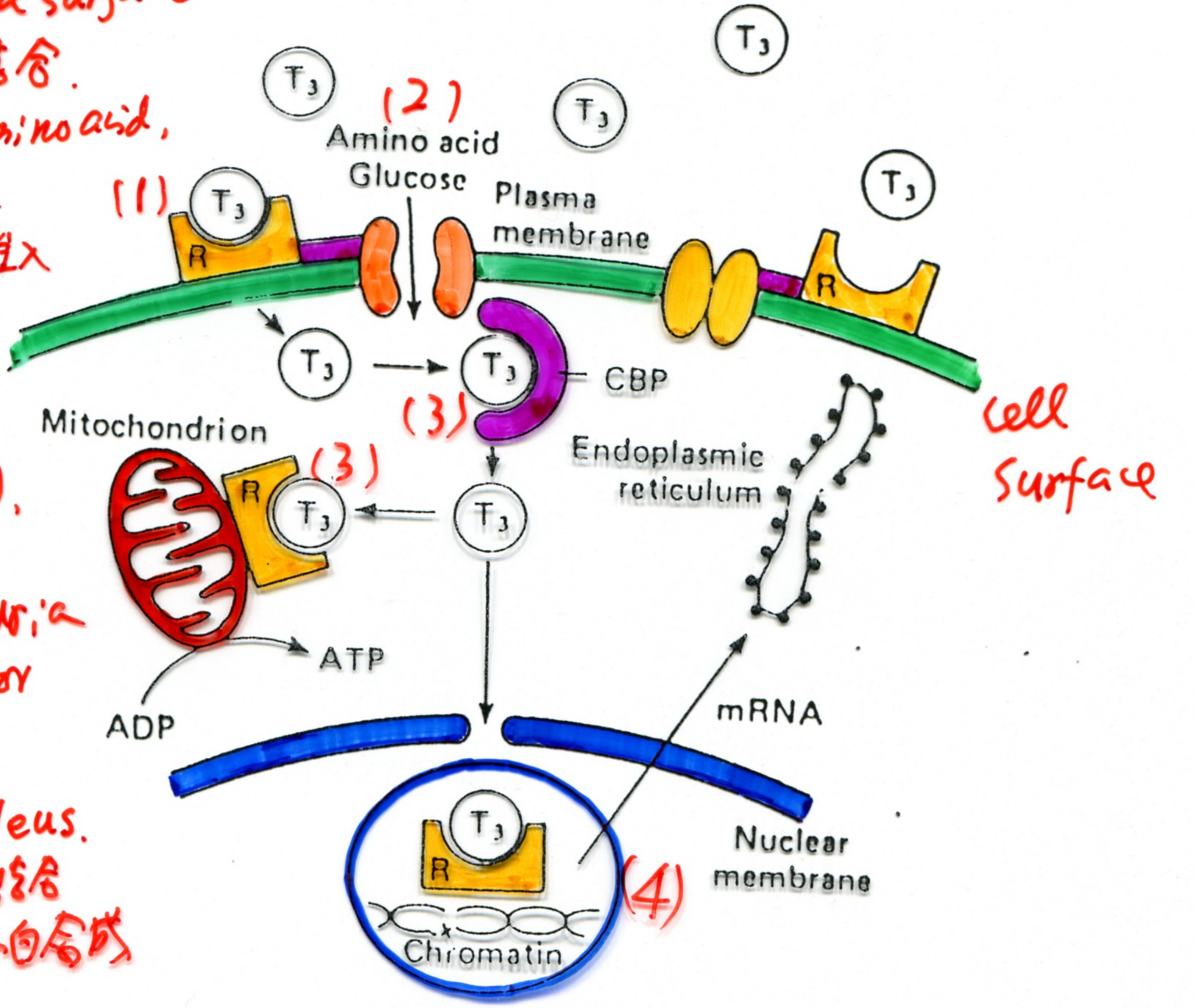
(4) In Nucleus T_3 與 Receptor 結合→新蛋白合成

(1) T3 在 cell surface 与 R 結合.

(2) 促使 Amino acid, glucore uptake 進入 細胞內

(3) T3 与 CBP 作用, 亦与 Mitochondria 上 receptor 結合

(4) In Nucleus. T3 与 R 結合 → 新蛋白合成



II. HYPOTHYROIDISM

→甲狀腺低能症是 Thyroid Hormone 不足

臨床特徵：

粘液水腫 myxedema 。

皮膚： 灰白、冷，掉髮，手、腳、面、肥滿 puffy 。

C.V.S: 血管阻力↓， H.R.↓ ， PR↑ ， T wave 平坦。

呼吸 : CO_2 retention 。

CNS: 昏睡 lethargy 。

小孩： 侏儒 dwarfism 。

Ⅱ.HYPOTHYROIDISM

→甲狀腺低能症是 Thyroid Hormone 不足

▌分類：

A. Primary

1. 自發性甲狀腺機能↓

   idiopathic 甲狀腺機能↓

2. Chronic autoimmune thyroiditis

   (Hashimoto's thyroiditis)

3. Radiation damage caused by I^{131}

4. Subtotal thyroidectomy(摘除)

5. Thyroid dysgenesis 發育不良

B. Secondary (Pituitary)

TSH 分泌不足，由於

1. pituitary tumor
2. Postpartum infarction(分娩後栓塞)

C. Tertiary

TRH 分泌不足

TABLE 38–5 Etiology and pathogenesis of hypothyroidism.

Cause	Pathogenesis	Goiter	Degree of Hypothyroidism
Hashimoto's thyroiditis	Autoimmune destruction of thyroid	Present early, absent later	Mild to severe
Drug-induced[1]	Blocked hormone formation[2]	Present	Mild to moderate
Dyshormonogenesis	Impaired synthesis of T_4 due to enzyme deficiency	Present	Mild to severe
Radiation, ^{131}I, x-ray, thyroidectomy	Destruction or removal of gland	Absent	Severe
Congenital (cretinism)	Athyreosis or ectopic thyroid, iodine deficiency; TSH receptor-blocking antibodies	Absent or present	Severe
Secondary (TSH deficit)	Pituitary or hypothalamic disease	Absent	Mild

[1]Iodides, lithium, fluoride, thioamides, aminosalicylic acid, phenylbutazone, amiodarone, perchlorate, ethionamide, thiocyanate, cytokines (interferons, interleukins), bexarotene, etc.

[2]See Table 38–3 for specific pathogenesis.

甲狀腺機能過低之診斷：

- FT4↓、 Serum TSH ↑
- 給 TRH: Primary TSH↑

  Second TSH 不上升

  Tertiary TSH 上升一些

治療：

A. Levothyroxine (T4) 被廣泛使用

0.0125~0.025 mg/day, for 2 week

$t_{1/2}$=7 天

·Nature: levo isomer

•合成 : dextro isomer (thyroxine,dextrothyroxine)

僅為 1-form 之 4 % 強度

B. Triiodothyronine(T_3) 較貴，很難調節，主要用於不能將 T_4 轉變成 T_3 者

C. Liotrix(為 T_3 和 T_4 混合物) 較貴，沒有比單獨使用 T_4 有臨床上之優點。

D. Thyroid desiccated (animal origin)

- **Pharmacokinetics:**

L-thyroxine 口服吸收 35-65 % (一般 65-85 %), T_3 則完全吸收

- **Thyroxine 之毒性**

小孩出現 : restlessness， insomnia ，加速骨生長。

成人出現 : nervousness， heat intolerance ，會偶而心悸，體重 loss 。

【NOTE】 : Thyroxine 之正常值 :

T_4: 4.8~10.4 mcg/dL

T_3: 79-149 ng/dL

▌ 治療 Hypothyroidism 之特殊問題

A. Myxedema & Coronary Artery Disease:

粘液水腫常發於年老者，常伴隨冠動脈疾病，有心絞痛，心肌梗塞。

B. Myxedema Coma

1. 發生於甲狀腺機能低症未治療末期常伴隨 :

虛弱、 Stupor 昏迷、 Hyppothermia 、 Hypoventilation 、 Hypoglycemia 、

Hyponatremia 、 water-intoxication 、 shock 、 death 。

2. 發生粘液水腫 coma 之病理，三要點 :

(a) CO_2 retention ，缺氧，降低呼吸中樞之敏感度。

(b) 血納↓，造成體液，電解質之不平衡。

(c) 顯著血納降低，體溫低 24°C (75°F) 。

■ 治療 Hypothyroidism 之特殊問題

B. Myxedema Coma

3. 治療時趕快給人工呼吸器，

I.V. 應避免給大量 water

I.V. L-thyroxine 300~400μg(初量)

50 μg(每天維持劑量)

C. Hypothyroidism & Pregnancy:

(a) 甲狀腺機能過低症婦女，常有不排卵 (anovulatory cycles),

因此有不孕 (infertile), 直到甲狀腺官能正常 (euthyroid state),

因此有使用甲狀腺激素治療不孕症。

(b) 懷孕時有甲狀腺機能↓，應每天維持給 thyroxine 。

Ⅲ.HYPERTHYROIDISM

一、 Graves’ disease 格雷夫氏病

- **病理：**

因 Autoimmune disorder 產生

A. 由於缺乏 Suppressor T lymphocytes 及 helper T lymphocytes

∴→ stimulate B lymphocytes

→ 合成甲狀腺抗原之抗體

B. 此抗體 (thyroid-stimulating immunoglobulin， TSIg) 在甲狀腺細胞膜上直接 against 抗 TSH receptor

→因此刺激 thyroid cell(含碘食物長期吃、大量吃)

- **診斷 : (Hyperthyroidism)**

  T_3， T_4 ， R T_3U(Resin T_3 uptake)， FT_4

  FT_4I (free thyroxine index) 皆↑。

- **Antithyroid Drug Therapy**

  A. 常用藥為 propylthiouracil (PTU)

  100~150 mg 每 6 小時 for 4-8 週

  50~150 mg 每天維持量

  - methimazole: 比 PTU 強 10 倍， duration 亦較長
  - Carbimazole: 在體內會轉變成 methimazole

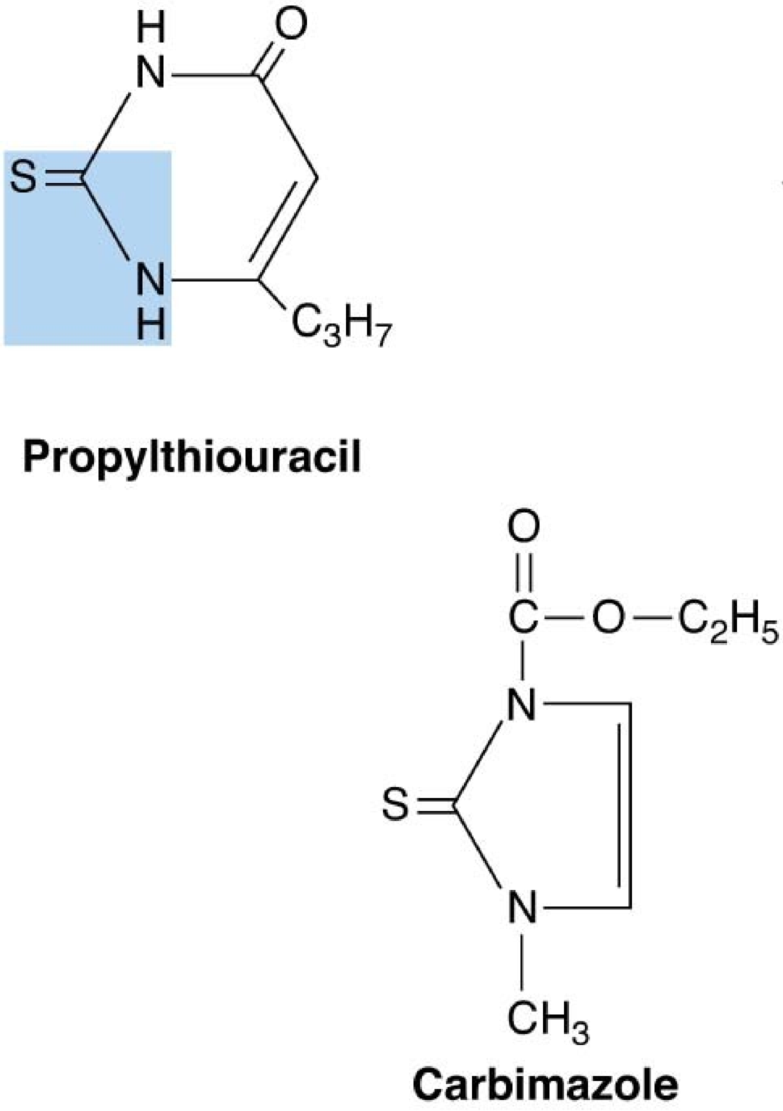


FIGURE 38–5 Structure of thioamides. The thiocarbamide moiety is shaded in color.

■ Antithyroid Drug Therapy

A. 常用藥為 propylthiouracil

◆ Thionamides 之作用機轉：

即阻止甲狀腺素之合成，由於

(i) 抑制 thyroid peroxidase-catalyzed reaction ，

而 block iodine organification 。

(即阻斷 Iodide 之酵素氧化作用 peroxidase, 使阻斷

Iodotyrosin 之 coupling, 不能形成 DIT)

(ii) 不能阻斷 iodide uptake 進入 cell 內。

- 副作用：

輕微 : rash

嚴重者：有粒性白血球缺乏 agranulocytosis

(咽痛 sore throat， fever) 應馬上停藥。

B. Anion Inhibitors

pot. perchlorate $KCLO_4$， SCN- ，過鎝酸

TcO_4(pertechnetate)

抑制 iodide 進入 gland 。

∵必須克服大量 iodide

∴療效不能預期，且毒性大

fatal aplastic anemia 致死，不用於臨床。

C. Iodide

- 抑制 adenylate cyclase
  - ∴抑制 iodine organification
- 又抑制 hormone release
  - ∴能減低甲狀腺之 size
    - →每天 6 mg
- 臨床上用 iodide 治療會增加 iodine 之 store，
  會延長 PTU 治療之 Onset 。
  ∴要 PTU 產生 onset 後再給予 iodide 。
- 很少單獨使用。
- 毒性 :iodism 、 acneiform rash(粉刺) 、唾腺腫大、粘膜破。

D. Iodinated Contrast Agent

ipodate, isopanoic acid.

FDA 未許可，快速抑制 T_4 轉換成 T_3。

(在肝、腎、腦下垂體、腦部)

0.5~1 g/ 天， T_3 可回復至正常值，本品毒性不大。

E. Thyroidectomy

先使用抗甲狀腺藥，使甲狀腺官能正常 (6 週) ，

通常給 KI 飽和液， 5 滴每天 2 次，再手術。

F. Radioactive Iodine

21 歲以上可使用 I^{131}(無心臟病者才可使用) 每 g 甲狀腺重給 I^{131} 120μCi/g

不能併用 KI, 約 80 % patients 會發生機能過低症，應停用，

以 L-thyroxine 0.1~0.5 mg/ 天，口服，取代。

G. Adjuncts to Antithyroid Therapy:

(i) propranolol 10-40 mg 口服每 6 hrs

可控制心跳，高血壓，心房顫動 (atrial fibrillation) 。

(ii) 維他命

(iii) Barbiturate 可加速 T_4 分解，可降低 T_4level ，及鎮靜作用。

【NOTE】：

(i) Goiter ： enlargement of the gland.

(ii) Thyrotoxicosis= hyperthyroidism

(oversupply of thyroid hormone)

二、 Toxic Uninodular Goiter & Toxic Multinodular Goiter ：

1. 老婦女之甲狀腺機能亢進症常為中毒性單結狀甲狀腺腫， FT_4 中等高或有時正常；但 T_3 by RIA 是顯著上升。
2. 只係單毒性腺瘤 (single toxic adenoma) ，用外科切除或於射碘療法。
3. 中毒性多結狀甲狀腺腫，為 large goiter ，外科切除後，用 PTU 。

三、 Subacute Thyroiditis 亞急性甲狀腺炎

- 因 viral infecion 而發生甲狀腺炎，常使用支持療法。
- 即 propranolol for tachycardia, aspirin for control local pain & fever 。

四、 Special Problems:

※ Thyroid Storm 即

甲狀腺亢進之 symptom 突然加劇有

Fever,flushing, sweating, B.P.↑

tachycardia, atrial fibrillation, heart failure, high pulse pressure,

agitation, restlessness, delirium, coma, 嘔吐，腹瀉 .

heart failure, shock→death

四、 Special Problems:

▌ 治療 (Thyroid storm) :

A. Propranolol 1-2 mg I.V. 或 40-80 mg P.O. q6h.

控制 CV

•氣喘 HF 不能用 propranolol 時，即用以下藥物：

reserpine 1 mg I.M.or I.V. ，

或 guanethidine 1-2 mg/kg p.o. 分次使用，

diltiazem 90-120 mg， po， qid 可控制血壓。

B. Sod.iodide 1g I.V. 在 24hr 內打完，

飽和 KI 10 滴口服，或

Sod.ipodate 1g 每天，

可抑制甲狀腺激素之分泌。

C. 阻止荷爾蒙生合成：

- 服用 PTU 250 mg 每 6hr.

  常用量 100~150 mg 每 6hr

  每天維持量 50~150 mg

- 如不能口服，即以 methimazole I.V. 25mg q6hr.

D.Hydrocortisone 50mg I.V.q.6hr.

以防 shock 及阻止 T_4 轉換成 T_3

E. 藥物無法控制時：

- 血漿減除術 (plasmapheresis)
- 腹膜透析 (peritoneal dialysis)

臨床問題

1. Ophthalmopathy 眼病

嚴重性眼病很少，處理方法 :

(i) 甲狀腺疾病治療 : 外科切除或 I^{131} 治療。

(ii) 局部治療 :

(1) 抬高頭部 : 減少眶骨膜 (periorbital) 水腫。

(2) 人為流淚 : 減緩角膜乾燥。

(iii) 急性發炎 : 用 prednisone 60-100 mg/day ，口服。

2. Thyrotoxicosis Drug Pregnancy

(a) 假如懷孕時有 thyrotoxicosis ，應避免使用放射性碘，因 I^{131} 會通過胎盤傷害胎兒甲狀腺。

(b) 可使用 PTU ，劑量減低 (會造成畸型)(dl-THP) 。

臨床問題

3. Nontoxic Goiter

(a) 甲狀腺增大，不是由於甲狀腺激素分泌過多，而是由於甲狀腺激素分泌不足，引起 TSH stimulation 所造 成。

(b) 其原因是缺碘

∴服用 150~300μg iodide 每天

(c) 在美國是由於 :

Hashimoto’s thyroiditis (FT_4↓， TSH↑)

(chronic autoimmune thyroiditis)

屬於 Primary hypothyroidism

可以給 thyroxine 0.15~0.2 mg/day ，以抑制 TSH

第 39 章
ADRENOCORTICOSTEROIDS & ADRENOCORTICAL ANTAGONISTS

- **Adrenocortical Hormones**

→屬 steroid 類結構

→由 adrenal cortex 生成與分泌

→用來診斷與治療　adrenal function disoders

→secretion control: ACTH

→pharmacologic value: anti-inflammatory agents

I. ADRENOCORTICOSTEROIDS

1. Adrenal gland 分 :

(1) Adrenal medulla→Epi

(2) Adrenal cortex 分三層 (佔重量的 90 %)

(a) Zona glomerulosa 球狀層 (上層)→Aldosterone

(b) Zona fasciculata 絲狀層 (中層)→Cortisol

(佔腎上腺重量的 75 %)

(c) Zona reticularis 網狀層 (下層)→Androgen,Estrogen

2. Adrenal cortex 可製造 cortisol (hydrocortisone,compound F) 它是體內主要 endogenous glucocorticoid.

3. Cortisol 是維持生命所必須的。

4. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis 對於循環中 cortisol 合成 corticosteroid 皆有敏感之負性迴饋作用。

(如血中 glucocorticoid↑, 則可藉著降低正常內生性 cortisol 之產生，減低 hypothalamic-pituitary-adrenal axis 之活性。)

5. Cortisol 由於具有消炎及血糖↑

∴又叫 Glucocorticoids

合成叫做 Corticosteroids

·cortisol (hydrocortisone, compound F)

6. 長期服用合成 corticosteroid 後，突然停藥會造成

endogenous 及 exogenous glucocorticoid 同時缺乏，會嚴重危及生命，造成嚴重病態而死亡。

7. 外給的 corticosteroid 必須以極慢的速度減低劑量。

8. 醛固酮 Aldosterone 亦是由腎上腺皮質分泌，主要功能為調節細胞外液的 volume 及控制鉀離子的代謝。

∴又叫做 Mineralocorticoids

9. Glucocorticoids 及 Mineralcorticoids 之主要醫療用途：

(1)adrenal insufficiency 時，可作為 cortisol 之代用品

(2) 長或短期抗炎症或免疫抑制作用

(3) 治療骨髓增生性疾病 (myeloproliferative disease) ，其他惡性病 (malignancies) 或腦水腫 (brain edema)

(4) 腎上腺功能不足時可作為 aldosterone 的代用品。

一、The Naturally Occurring Glucocorticoids; Cortisol (Hydrocortisone)

■ Pharmacokinetics:

1.Adrenocortical hormone biosynthesis

※ Hench,Kendall,Reichstein 氏研究分離及合成，而得到 Nobel Prize 。

Cholesterol ACTH

17-α hydroxylase

Pregnenolone → 17-Hydroxypregnenolone → Dehydroepi-Androsterone

17-α hydroxylase

Progesterone → 17-Hydroxyprogesterone → Esterone

21-β hydroxylase 21-βhydroxylase 代謝

(DOC) 11-Deoxycorticosterone 11b-Deoxycortisol (compound S) Androstenedione Estrone

11-β hydroxylase 11-βhydroxylase

Corticosterone Cortisol (compound F) Testosterone Estriol

Aldosterone Estradiol

Mineralocorticoid Pathway **Glucocorticoid Pathway**

(1) Pregnenolone 是 Corticosterone 及 Aldosterone 之 Precursor.

(2) 17-hydroxypregnenolone 是 cortisol 之前驅物。

(3) Metyrapone 為 11β-hydroxylase inhibitor ∴ cortisol 及 corticosterone 合成↓

一、 The Naturally Occurring Glucocorticoids; Cortisol (Hydrocortisone)

█ Pharmacokinetics:

1.Adrenocortical hormone biosynthesis

※ Hench,Kendall,Reichstein 氏研究分離及合成，而得到 Nobel Prize 。

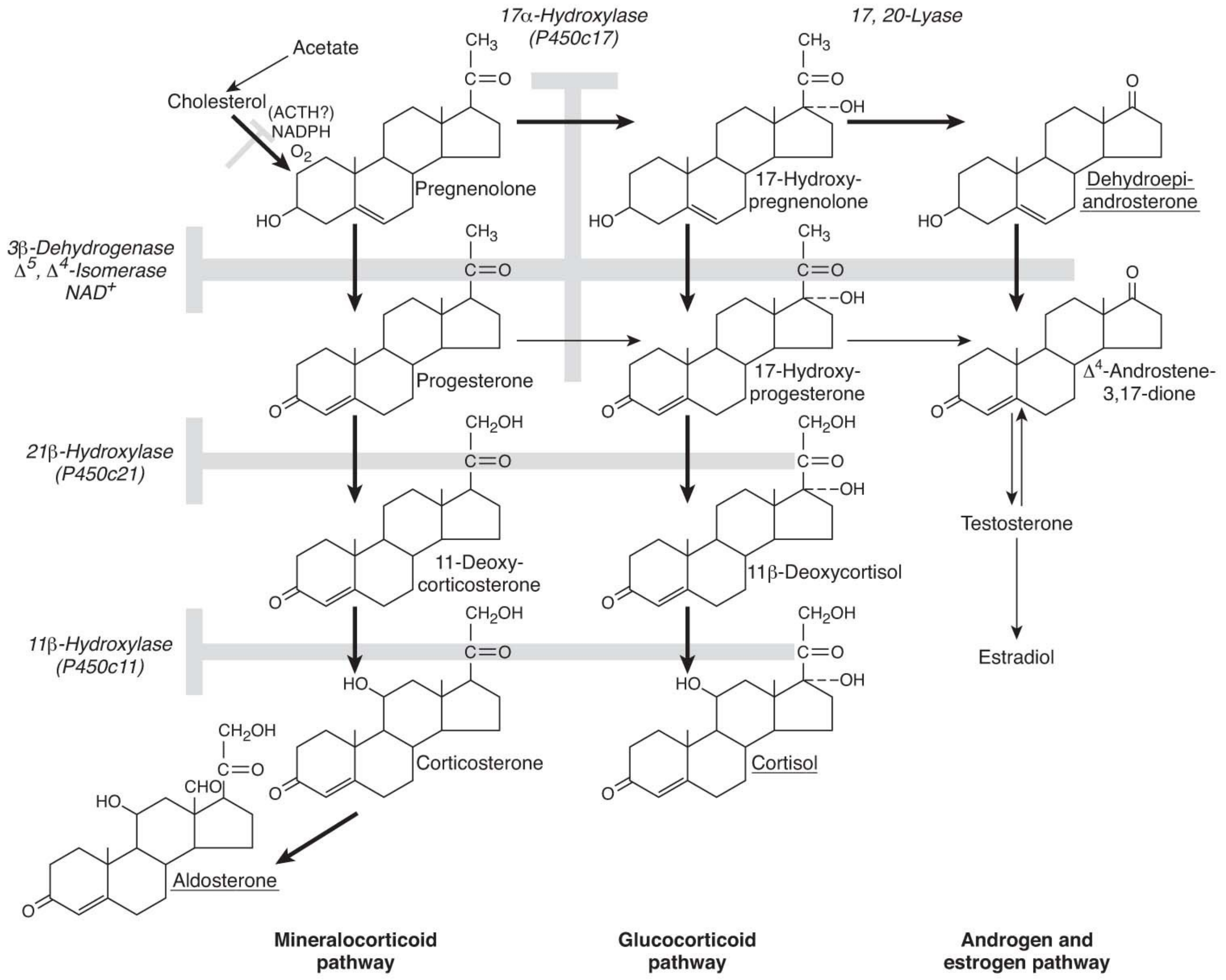


FIGURE 39–1 Outline of major pathways in adrenocortical hormone biosynthesis. The major secretory products are underlined. Pregnenolone is the major precursor of corticosterone and aldosterone, and 17-hydroxypregnenolone is the major precursor of cortisol. The enzymes and cofactors for the reactions progressing down each column are shown on the left and across columns at the top of the figure. When a particular enzyme is deficient, hormone production is blocked at the points indicated by the shaded bars. (Modified after Welikey et al; reproduced, with permission, from Ganong WF: *Review of Medical Physiology,* 17th ed. Originally published by Appleton & Lange. Copyright © 1995 by The McGraw-Hill Companies, Inc.)

(1) Pregnenolone 是 Corticosterone 及 Aldosterone 之 Precursor.

(2) 17-hydroxypregnenolone 是 cortisol 之前驅物。

(3) Metyrapone 為 11β-hydroxylase inhibitor

∴ cortisol 及 corticosterone 合成↓

2. Transport in Blood (cortisol)

→cortisol 正常人血漿 8μg/100ml 左右，

於清晨未醒之前即開始分泌，然後一直到夜晚，

以增強人體防禦機能及維持生存之功效。

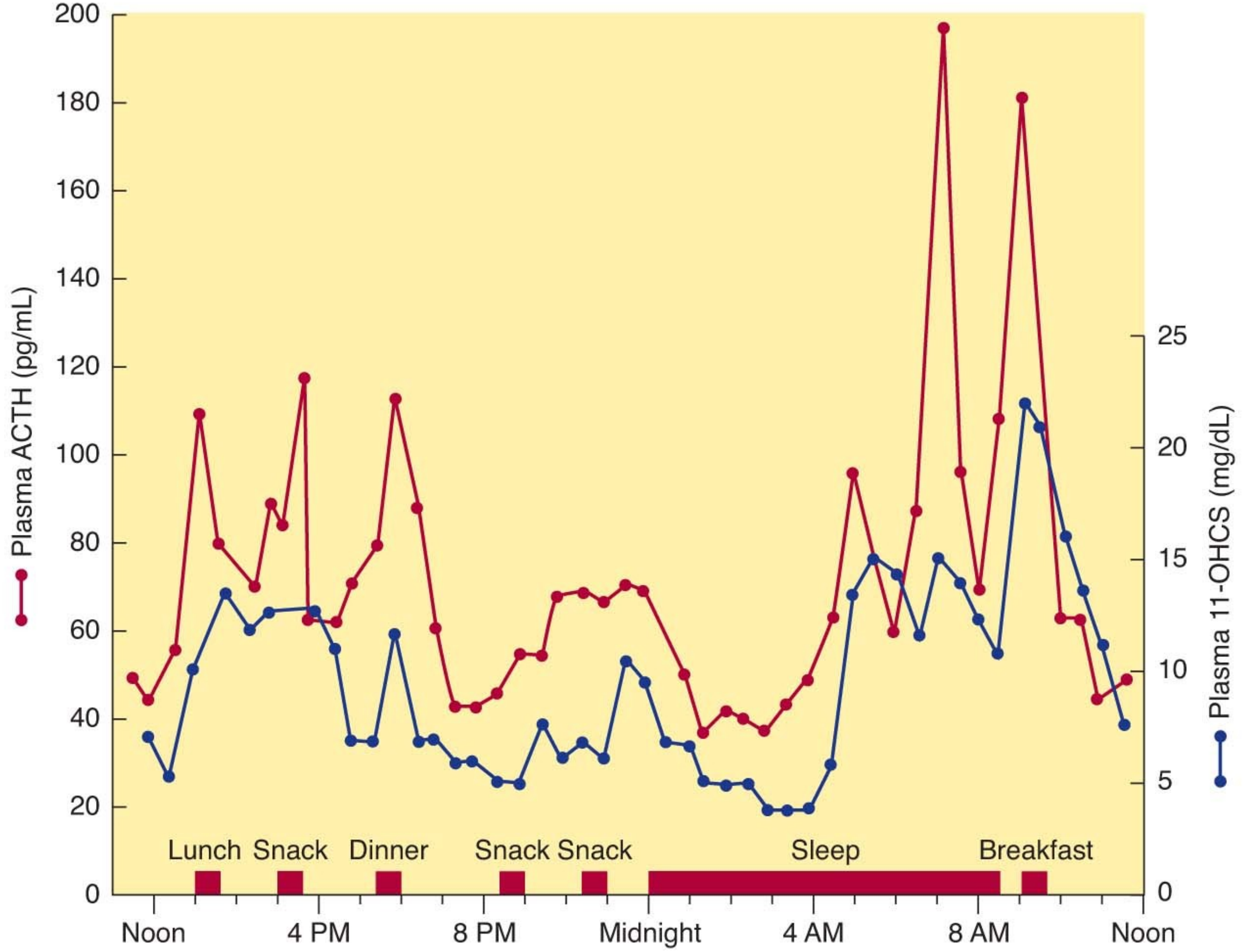


FIGURE 39–2 Fluctuations in plasma ACTH and glucocorticoids throughout the day in a normal girl (age 16). The ACTH was measured by immunoassay and the glucocorticoids as 11-oxysteroids (11-OHCS). Note the marked ACTH and glucocorticoid rises in the morning, before awakening from sleep. (Reproduced, with permission, from Krieger DT et al: Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. J Clin Endocrinol Metab 1971;32:266.)

→cortisol 分泌於循環系統內。正常 (無壓力) 每天分泌 10-20ng,

與血漿蛋白結合 (可逆性之結合) corticosteroid-binding globulin(CBG), 又叫 transcortin

→cortisol 與 globulin 之 affinity 高，

cortisol 與 serum albumin 之 afffinity 很低。

→CBG 為 α2-globulin 於肝合成之。

→75 % 與 CBG 結合

15 % 與 Albumin 結合

10 % 為 unbound ，具有生物活性

→正常 16 歲女孩血中 ACTH 變化

3. Cortisol 於循環中之 $t_{1/2}$ = 60-90 min

其 $t_{1/2}$ 之增長是由於 :

(1) 服用大量 cortisol

(2)stress

(3)hypothyroidism

(4) 肝病

4. Glucocorticoids 之化學構造式

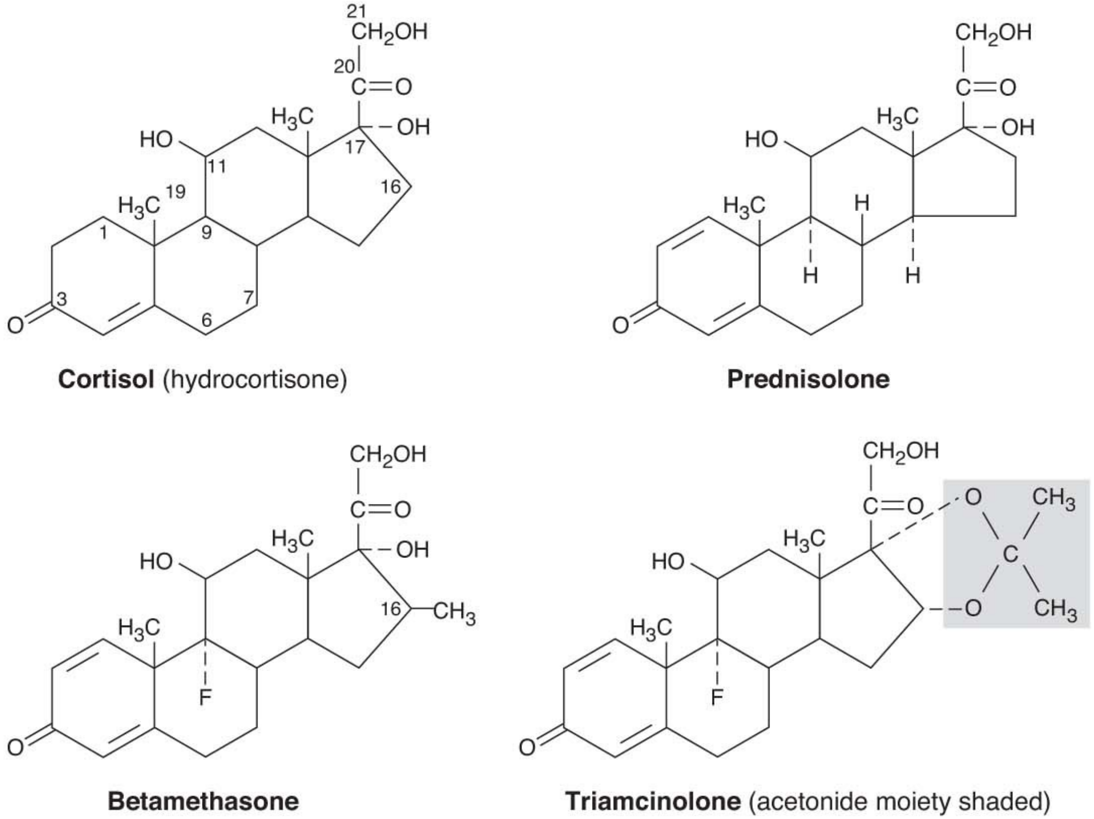


FIGURE 39–3 Chemical structures of several glucocorticoids. The acetonide-substituted derivatives (eg, triamcinolone acetonide) have increased surface activity and are useful in dermatology. Dexamethasone is identical to betamethasone except for the configuration of the methyl group at C_{16}: in betamethasone it is beta (projecting *up* from the plane of the rings); in dexamethasone it is alpha.

▌Pharmacodynamics (cortisol):

A. Mechanism of Action

glucocorticoids

→diffuse or 與細胞膜上之 cytoplasmic glucocorticoid receptor- heat- shock protein complex bind

→此大分子 complex 形成之後→進入 nucleus

→glucocorticoid response elements(GREs)

再與 chromosomal 成分相互作用→改變基因 gene ，包括 :

∴改變 enzyme 之合成及活性

改變 membrane permeability

改變 transport processes 及構造

→產生引起最後 hormone 反應之蛋白質

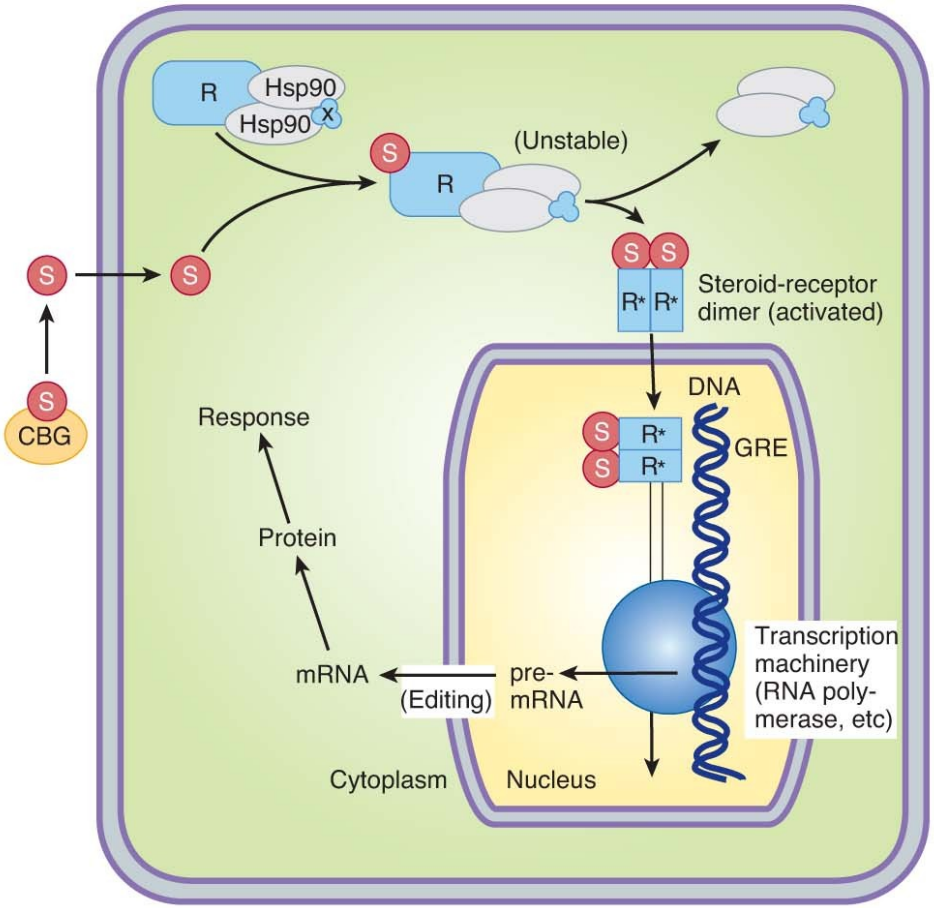


FIGURE 39–4 A model of the interaction of a steroid, S (eg, cortisol), and its receptor, R, and the subsequent events in a target cell. The steroid is present in the blood in bound form on the corticosteroid-binding globulin (CBG) but enters the cell as the free molecule. The intracellular receptor is bound to stabilizing proteins, including two molecules of heat shock protein 90 (Hsp90) and several others, denoted as "X" in the figure. This receptor complex is incapable of activating transcription. When the complex binds a molecule of cortisol, an unstable complex is created and the Hsp90 and associated molecules are released. The steroid-receptor complex is now able to dimerize, enter the nucleus, bind to a glucocorticoid response element (GRE) on the regulatory region of the gene, and regulate transcription by RNA polymerase II and associated transcription factors. A variety of regulatory factors (not shown) may participate in facilitating (coactivators) or inhibiting (corepressors) the steroid response. The resulting mRNA is edited and exported to the cytoplasm for the production of protein that brings about the final hormone response. An alternative to the steroid-receptor complex interaction with a GRE is an interaction with and altering the function of other transcription factors, such as NF-κB in the nucleus of cells.

█ Pharmacodynamics (cortisol):

B. Physiologic effects (cortisol):

→* 血管及氣管平滑肌如無 cortisol 存在

對 catecholamine 之反應即減低 ;

→*fat cell 對 catecholamines, ACTH; GH 之 lipolytic response;

如無 cortisol 存在，反應即減弱。

→* 如 : cortisol 存在即回復 （治療休克)

C. Metabolic effects: 新陳代謝

1. 增加 Gluconeogenesis↑(葡萄糖新生)

→∴造成肝醣堆積於肝臟，

→血糖↑，另刺激 insulin 釋放

此血糖↑，會使糖尿病惡化或誘發 D.M.

叫做 Adrenal diabetes

2. 增加 lipolysis

(因 cortisol 抑制葡萄糖經由 fat cell 之再吸取 uptake)

但因如上會造成 insulin↑

* insulin 為 antilipolytic agent

∴會造成淨值即增加 fat deposition (堆積)

→fatty acid 及 glycerol 進入循環中

此現象尤其發生於禁食狀況。

D. Catabolic and Antianabolic effects (異化及抗同化作用)

- Catabolic effect 異化作用即表示分解作用 (蛋白質分解→胺基酸)
- Anabolic effect 同化作用即表示合成作用 (蛋白質合成)
- 雖然 glucocorticoids 在肝臟能刺激 RNA 及 protein 合成。
  但因在淋巴樣 (lymphoid) 及結締組織、肌肉、末梢脂肪及皮膚有異化及抗同化作用。

∴如服用超過生理量之 glucocorticoids

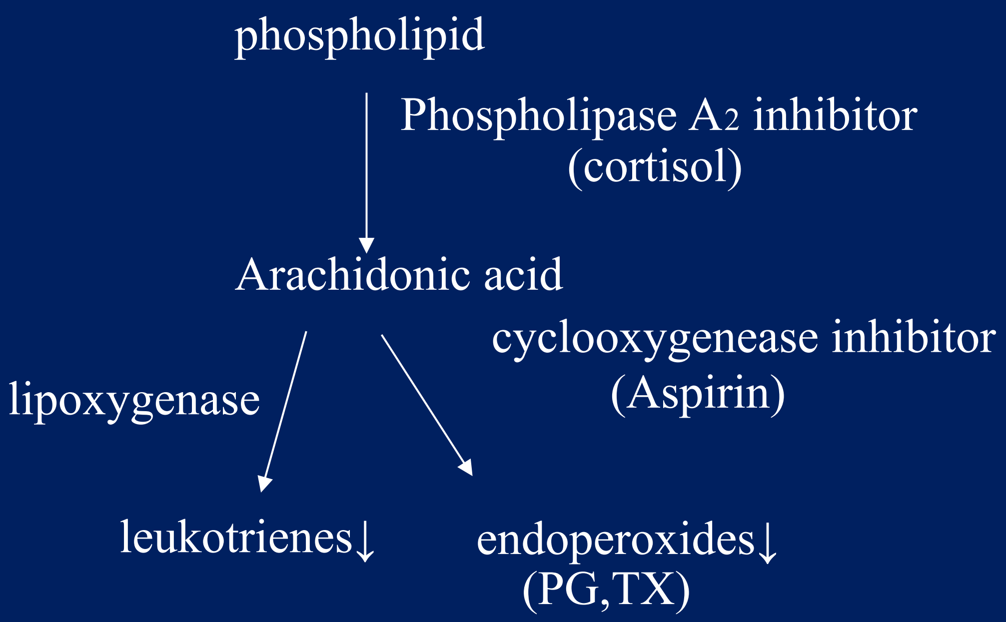
→肌肉量減少↓及虛弱。

→皮膚變薄。

- 對 bone 之異化及抗同化作用是 Cushing syndrome ，發生骨鬆症 (osteoporosis) 之原因。
- 因此限制 glucocorticoids 長期服用。
- 影響小孩生長 (給高劑量 GH 可部份防止)

E. Anti-Inflammatory & Immunosuppressive Effects

1. Cortisol 抑制 phospholipase A2 之活性



E. Anti-Inflammatory & Immunosuppressive Effects

2. 服用 corticosteroid 會抑制白血球聚集在發炎地區

∴造成淋巴組織之衰退及萎縮，

減少 monocytes， eosinophils ，及 basophils↓

宿主之 defense mechanism 降低↓

F. 治療劑量下：

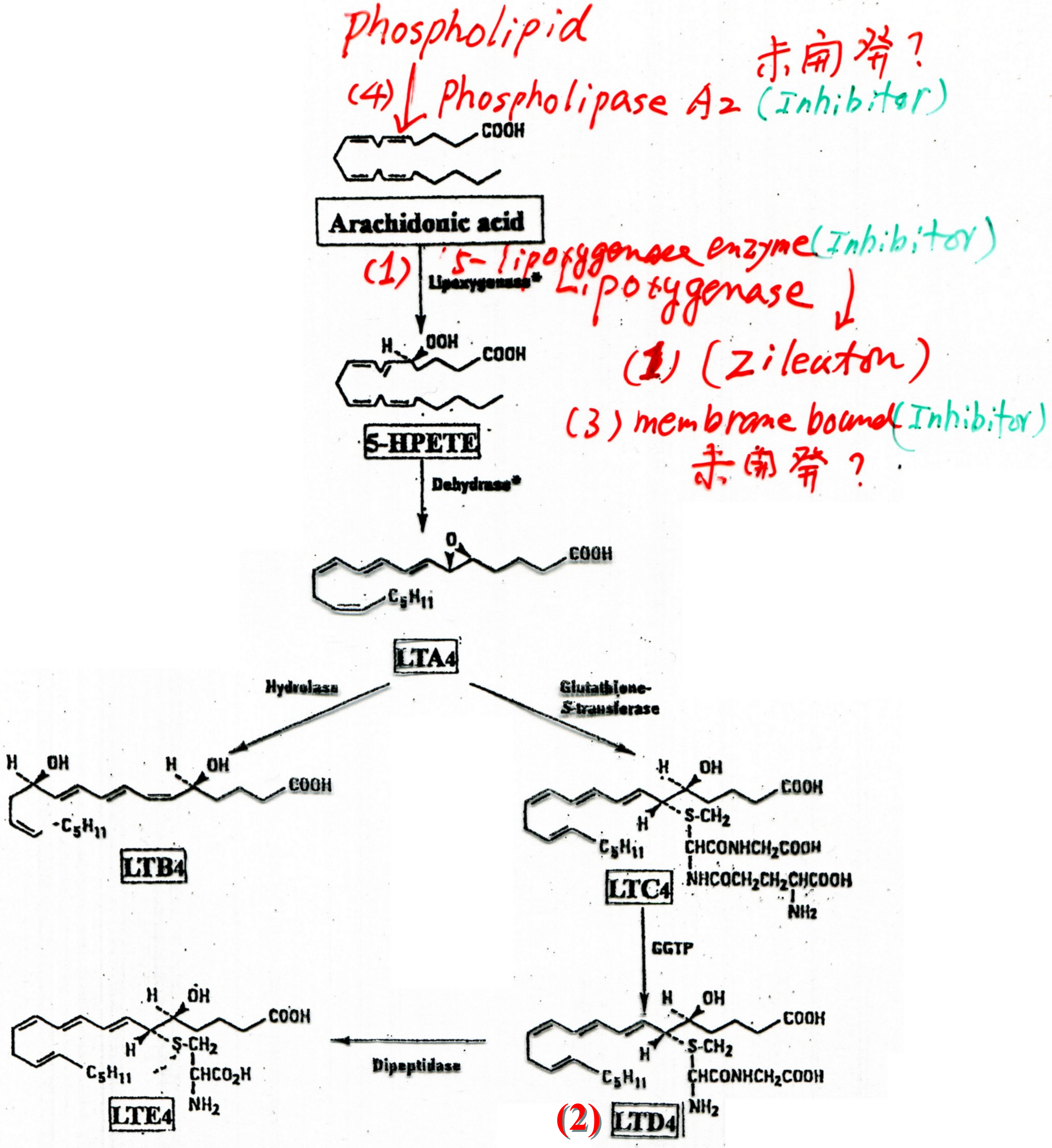
glucocorticoids 會降低腦下腺前葉生長激素的分泌

* 長期接受 glucocorticoid 治療兒童，生長受阻，可是血中生長激素及 somatomedin C 均正常。

G. 目前認定 glucocorticoid 對生長抑制作用可能是

(1) 直接抑制 somatomedin C 之作用或，

(2) 促進肝臟中 Somatomedin C inhibitor 之 release


Phospholipid
(4) Phospholipase A2 (Inhibitor)
COOH
Arachidonic acid
(1) 5-lipoxygenase enzyme (Inhibitor)
Lipoxygenase*
Lipoxygenase
(1) (Zileuton)
(3) membrane bound (Inhibitor)
H
OOH
COOH
5-HPETE
Dehydrase*
O
COOH
C5H11
LTA4
Hydrolase
Glutathione-S-transferase
H
OH
COOH
-C5H11
LTB4
S-CH2
CHCONHCH2COOH
NHCOCH2CH2CHCOOH
NH2
LTC4
GGTP
Dipeptidase
CHCO2H
LTE4
(2)
LTD4

LTC_4&LTD_4: 為強力支氣管收縮劑，過敏緩慢作用物質之一

作用藥物類型：

(1) 5-lipoxygenase enzyme inhibitor: Zileuton

(2) Leukotriene receptor antagonist: Zafirlukast, montelukast

(3) Inhibitors of an importan membrane-bound 5-lipoxygenase activating protein (未開發)

(4)Phospholipase A_2 inhibitors (未開發)

COX-1 & COX-2 inhibitors

COX-1 inhibitors	COX-2 inhibitors
Indomethacin Sulindac	Celecoxib Rofecoxib

Nonselective COX inhibitors

Meclofenamate Ibuprofen

- COX-2 inhibitors 較不影響胃液分泌，適用於慢性發炎

COX-1 & COX-2

COX-1	COX-2
存在、廣泛分布 Housekeeping function 胃壁細胞保護功能	誘發產生 於發炎及免疫細胞刺激下產生

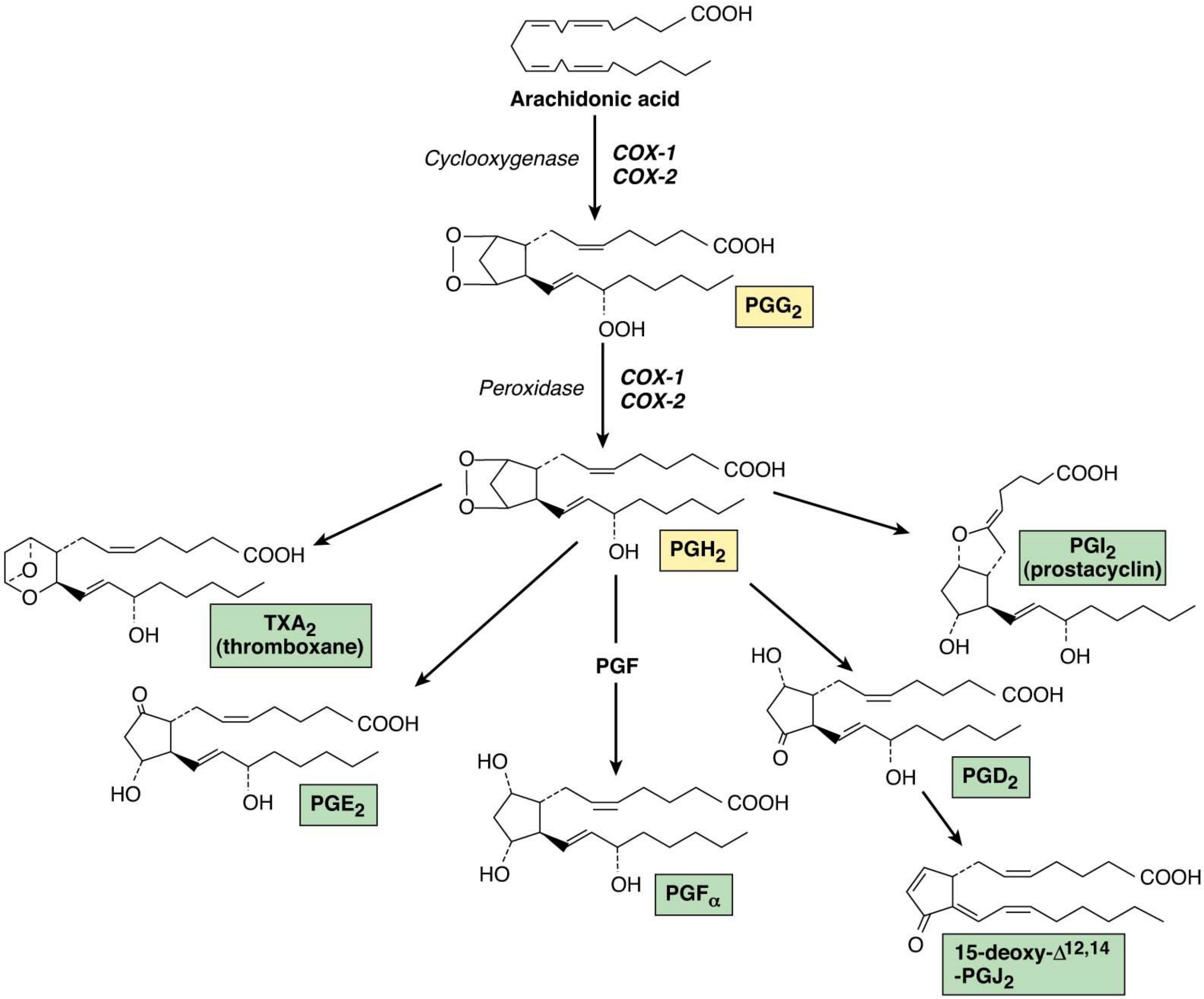


FIGURE 18–2 Prostanoid biosynthesis. Compound names are enclosed in boxes.

TXA_2 生理功能

促進血小板凝集及血管收縮，
主要藥物用於心血管系統。

(1) Synthesis inhibitor: Aspirin 長效性抑制血小板 cyclooxygenase 活性

(2) TXA_2 antagonist: Sulotroban

H. Glucocorticoid 會影響腎上線髓質 (adrenal medulla)

使 norepinephrine 轉變成 epinephrine

(即靜脈中 cortisol 可調節 phenylethanolamine N-methyltransferase)

I. Other Effects

(a) 胃酸↑ (酸性↑， pepsin↑)→ 使黏膜變薄 $\xrightarrow{\text{長期}}$ 潰瘍

(b) Euphoria

(c) convulsion 之 threshold ↓

(d) 肌肉無力萎縮 (steroid myopathy)

二、 Synthetic Adrenocorticosteroids

Pharacokinetics

A. Source:

1. 現在都用合成，希望消炎↑，鈉滯留↓，水腫↓，

   合成者叫 Corticosteroid 。

2. 可從動物牛之　cholic acid ，或植物之　steroid sapogenins ，

   diosgenin (Liliaceae, Dioscoreaceae)

3. (1) 短效　Hydrocortisone, Prednisolone.

   (2) 中效　Paramethasone.

   (3) 長效　Betamethasone,Dexamethasone.

山　藥 (本經)

壹.　功效：補脾胃、益肺腎

貳.　1937 年 Reichstein 和 Von Euw 兩人從薯蕷皂苷元 (diosgenin) 合成 desoxycorticosterone ，並證實它存在於腎上腺。從此很多研究開始探討腎上腺素維持生命扮演的角色。

參.　1949 年 Hench 用可體松治療風濕性關節炎獲得驚人的效果，為皮質類固醇的研發立下新的里程碑。

肆.　2009 年邱傳淞等研究發現基隆山藥及 diosgenin 具有抗衰老作用。

薯蕷 *Dioscorea opposita* Thunb.

藥材山藥 Rhizoma Dioscoreae

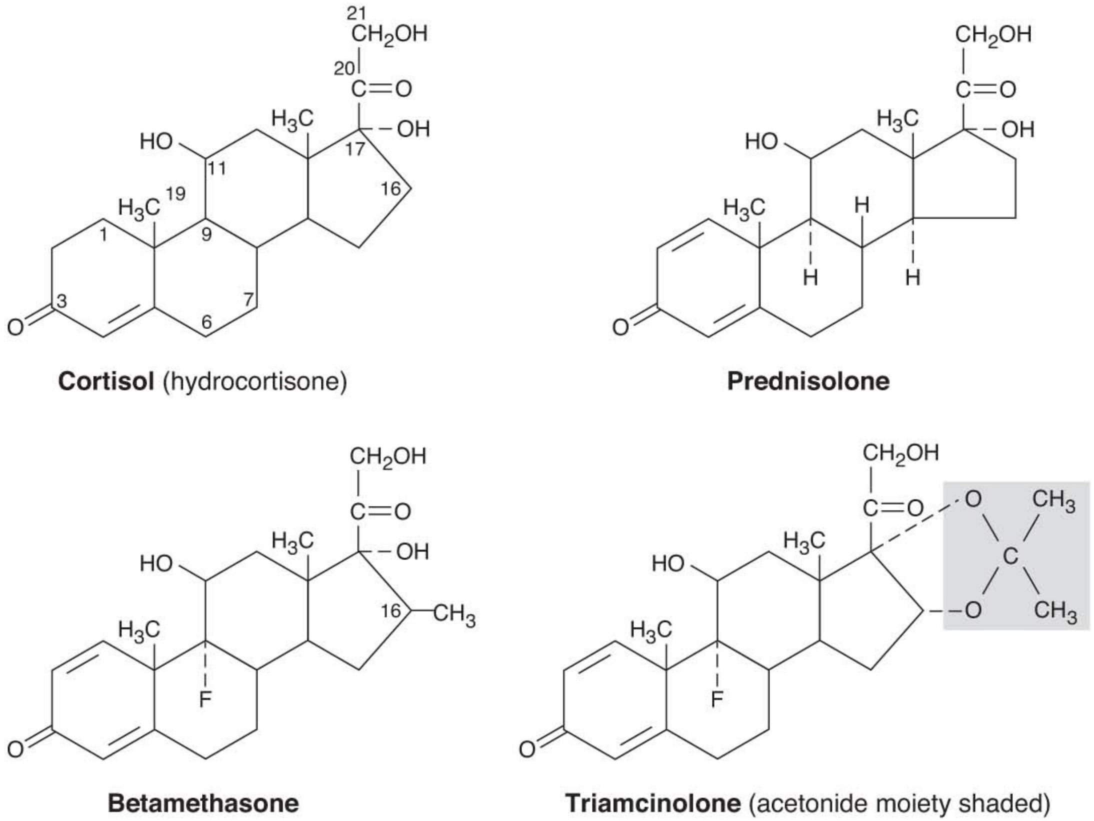


FIGURE 39–3 Chemical structures of several glucocorticoids. The acetonide-substituted derivatives (eg, triamcinolone acetonide) have increased surface activity and are useful in dermatology. Dexamethasone is identical to betamethasone except for the configuration of the methyl group at C_{16}: in betamethasone it is beta (projecting *up* from the plane of the rings); in dexamethasone it is alpha.

TABLE 39–1 Some commonly used natural and synthetic corticosteroids for general use.

	Activity[1]				
Agent	*Anti-Inflammatory*	*Topical*	*Salt-Retaining*	Equivalent Oral Dose (mg)	Forms Available
Short- to medium-acting glucocorticoids					
Hydrocortisone (cortisol)	1	1	1	20	Oral, injectable, topical
Cortisone	0.8	0	0.8	25	Oral
Prednisone	4	0	0.3	5	Oral
Prednisolone	5	4	0.3	5	Oral, injectable
Methylprednisolone	5	5	0.25	4	Oral, injectable
Meprednisone[2]	5		0	4	Oral, injectable
Intermediate-acting glucocorticoids					
Triamcinolone	5	5[3]	0	4	Oral, injectable, topical
Paramethasone[2]	10		0	2	Oral, injectable
Fluprednisolone[2]	15	7	0	1.5	Oral
Long-acting glucocorticoids					
Betamethasone	25–40	10	0	0.6	Oral, injectable, topical
Dexamethasone	30	10	0	0.75	Oral, injectable, topical
Mineralocorticoids					
Fludrocortisone	10	0	250	2	Oral
Desoxycorticosterone acetate[2]	0	0	20		Injectable, pellets

【NOTE】：

- **影響 Glucocorticoids 治療活性最重要之藥物動力學因素：**
  1. 從給藥部位 (消化道、皮膚、吸入) 之吸收速率
  2. 血漿中半衰期 (受到血漿中 cortisol-binding globulin 的影響或其代謝速率受到肝臟酵素的影響)
  3. 藥物之生物可用率 (bioavailability)
- **Glucocorticorids 只有在第 11 個碳上有 hydroxy group 時才有活性，**

  因此 cortisone 在活體內 hydroxylation→cortisol

  prednisone→prednisolone 才有活性
- 大部份 glucocorticoids 在 G-I tract 很快被吸收，但由皮膚吸收則依不同製劑而有差異。通常皮膚吸收很慢，不會有藥物蓄積情形。

Clinical Pharmacology (cortisol)

A. Diagnosis and Treatment of Disturbed Adrenal Function:

1. Adrenocortical Insufficiency

(1) Chronic (Addison's disease)

→特性： 有 hyperpigmentation, weakness, fatigue, weight loss, B.P.↓,
當飢餓時不能維持血糖之濃度。

→ •由 Adrenal 不足者叫做 Primary(Addison's disease).
·由 hypothalamic-pituitary 不足者叫做 Secondary.

→·診斷： 給予 ACTH

⇒Primary: cortisol,corticosteroids 分泌不增
Secondary: cortisol,corticosteroids↑↑

→Primary 或腎上腺切除者
每天給 30mg cortisol 可以改善

(2)Acute: Cortisol phosphate100 mg I.V. q6h
直至病人安定 stable

2. Adrenocortical hyperfunction

a. congenital adrenal hyperplasia(先天性增生)

如 : 21-hydroxylase 減少或缺少

21-hydroxylase

17-hydroxyprogesterone ⟶ 11β-Deoxycortisol→cortisol

→減少或缺少 21-hydroxylase 時 cortisol 即↓

∴ACTH release ↑

造成腎上腺增生 adrenal hyperplasia

另亦會造成 17-hydroxyprogesterone↑

則 Androgen↑ 發生男性化

→治療腎上腺先天性增生，

可給予 Cortisone 25~100 mg/ 天 I.M.

for 5~10 天，然 4-6 mg/ 天。

b. Cushing Syndrome:

* 由於二側腎上腺增生，造成 Pituitary adenoma (腺瘤) ，又叫 Cushing Disease 。
* 特徵：大圓臉及肥胖體形。
* 治療：以外科切除 tumor ，然後再給予大量 300mg hydrocortisone I.V. 點滴。

c. 治療　Shock:

cortisol 能恢復　C.O. ，而 reverse hypotension.

(因能使存在於心、血管之 Adrenergic receptor

對 CA 之　Sti. 敏感度↑)

d. Aldosteronism:

* 原因 :

1. adrenal adenoma→aldosterone↑
2. hyperplastic glands(malignant tumor)→ 不正常分泌

* 臨床症狀 :

hypertension, polyuria, polydipsia, weakness

renal potassium loss 導致 hypokalemia, alkalosis, hypernatremia

d. Aldosteronism:

* 這些 Syndrome 是由於

  adrenal steroid 不正常合成，而過度分泌如下物質 :

  ↑↑desoxycorticosterone, ↑corticosterone,

  18-hydroxycorticosterone↑

* **Secondary aldosteronism:**

  low level of plasma renin activity & angiotensinⅡ

* **Treatment:**

  desoxycorticosterone acetate (20 mg/kg i.m. For 3 days)

  fludrocortisone (0.2 mg/twice daily p.o.. for 3 days)

  spironolactone

3. Use of glucocorticoids for diagnostic purposes:

*** dexamethasone suppression test**

→Cushing's syndrome

(1) dexamethasone 1 mg p.o. At 11PM

→plasma sample in morning

⇒normal: cortisol $< 5\mu g/dL$

Cushing's syndrome:$> 10\mu g/dL$

(2) dexamethasone 0.5 mg/6hrs p.o. For 2 days,

2 mg/6hrs p.o. For 2 days

→urine assayed cortisol or its metabolites (Liddle's test)

or dexamethasone 8mg at 11PM

→plasma sample in 8AM following day

⇒Cushing's syndrome:↓ 50 % hormone levels

B. Corticosteroids and Stimulation of Lung Maturation in the Fetus. (胎兒肺臟成熟之刺激)

- 胎兒的肺臟成熟受胎兒分泌的 cortisol 所調節。
- 如母親接受大劑量 glucocorticoid 治療
  →會減少早產嬰兒呼吸困難徵候群之發病率。

C. Corticosteroids and Nonadrenal Disorders.

- 合成的 cortisol 可用來治療與 adrenal function 無關之疾病。如 asthma, allergic reaction, eye disease, edema, skin disease

TABLE 39–2 Some therapeutic indications for the use of glucocorticoids in nonadrenal disorders.

Disorder	Examples
Allergic reactions	Angioneurotic edema, asthma, bee stings, contact dermatitis, drug reactions, allergic rhinitis, serum sickness, urticaria
Collagen-vascular disorders	Giant cell arteritis, lupus erythematosus, mixed connective tissue syndromes, polymyositis, polymyalgia rheumatica, rheumatoid arthritis, temporal arteritis
Eye diseases	Acute uveitis, allergic conjunctivitis, choroiditis, optic neuritis
Gastrointestinal diseases	Inflammatory bowel disease, nontropical sprue, subacute hepatic necrosis

TABLE 39–2 Some therapeutic indications for the use of glucocorticoids in nonadrenal disorders.

Disorder	Examples
Hematologic disorders	Acquired hemolytic anemia, acute allergic purpura, leukemia, autoimmune hemolytic anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, multiple myeloma
Systemic inflammation	Acute respiratory distress syndrome (sustained therapy with moderate dosage accelerates recovery and decreases mortality)
Infections	Acute respiratory distress syndrome, sepsis
Inflammatory conditions of bones and joints	Arthritis, bursitis, tenosynovitis
Neurologic disorders	Cerebral edema (large doses of dexamethasone are given to patients following brain surgery to minimize cerebral edema in the postoperative period), multiple sclerosis

TABLE 39–2 **Some therapeutic indications for the use of glucocorticoids in nonadrenal disorders.**

Disorder	Examples
Organ transplants	Prevention and treatment of rejection (immunosuppression)
Pulmonary diseases	Aspiration pneumonia, bronchial asthma, prevention of infant respiratory distress syndrome, sarcoidosis
Renal disorders	Nephrotic syndrome
Skin diseases	Atopic dermatitis, dermatoses, lichen simplex chronicus (localized neurodermatitis), mycosis fungoides, pemphigus, seborrheic dermatitis, xerosis
Thyroid diseases	Malignant exophthalmos, subacute thyroiditis
Miscellaneous	Hypercalcemia, mountain sickness

副作用

(1) 胃出血 :

∵cortisol 抑制白血球聚集在發炎地區，造成淋巴組織之衰退，

∴降低宿主之 defense mechanism, 即干擾粘膜對酸、Pepsin 消化

之 protect 。

(2) 血糖↑

(3) Osteoporosis 骨鬆症 (非可逆性) 能分解骨之母体組織

Collagenous protein matrix: 拮抗 Vit D 作用

(4) 拮抗 GH 之分泌，影響小孩生長。

(5) 產生 Cushing syndrome:

體重↑， moon face ，血鈉↑，血鉀↓，肌肉無力。

(6) salt retention ， psychosis

副作用

【NOTE】：

1. 需長期使用 GLUCOCORTICOIDS ，可選擇 intermediate-acting steroids: prednisone， prednisolone ，在 8:00AM 給藥，可維持 48 小時再給藥。
2. long-acting steroids 不可用於 alternate day therapy(隔日治療)，會造成藥物蓄積，易生 toxicity 。

【NOTE】：

A. Selection of Drugs

1. cortisol 僅用於 endogenous glucocorticosd 製造不足之
adrenal insufficiency(腎上腺功能不足）的替代治療，不能
用於抗發炎治療 （抗發炎效果差）

2. prednisolone 為抗發炎及免疫抑制之第一選擇用藥，可使用於 autoimmune disease 如 :

(1) collagen disease (系統性紅斑狼瘡 systemic lupus erythematous ，多肌炎 - 皮肌炎 polymyositis-dermatomyositis 及 rheumatoid arthritis)

(2) 脈管炎症候 (vasculitos syndromes) 如多動脈炎結節 polyarteritis nodosa 、巨細胞動脈炎 giant cell arteritis 、韋格納氏肉芽腫 Wegener’s granulomatosis 。

(3) 消化道發炎

(4) 腎臟自體免疫疾病 (如腎絲球腎炎)

※ 與 antiemetics 配合 , 用於 anticancer drugs 引起之 nause 及 vomiting

3. Dexamethasone 及 Betamethasone 抗發炎作用最強，血漿中時間亦長，但有明顯的生長抑制作用。

∴可用於急性給藥，以最大劑量產生抗發炎時使用之，如敗血性体克 (septic shock) ，或腦水腫 (brain edema); 但不是長期抗發炎治療之最佳選擇。

4. Prednisolone 隔日給藥治療 (alternate-day therapy) ，對 hypothalamic-pituitary axis 及生長之抑制較小，其抗發炎之目的仍可達成。但每日給藥，改為隔日給藥，在不服用 prednisolone 那一天會產生 clinical hypocortisolism 症狀：有疲勞、噁心、嘔吐或 hypotension 。

註： long-action steroids 不可用於 alternate day therapy ，會造成藥物蓄積，易生 toxicity 。

B. Side Effect:

1. Glucocorticoid side effect on Calcium metabolism

在治療量下長期使用糖皮質激素會造成骨質疏鬆症

(osteoporosis)

(1) 降低鈣的吸收及腎對鈣之再吸收

(2) 對 bone 直接作用

(3) 阻止 calcitonin effect

2. Glucocorticoid Side Effect on Calcium Metabolism

(1) 急性對 CNS 有興奮作用，雖然血中高濃度之 glucocorticoid 有 euphoria ，但慢性 hypercortisolism 會有 depression, 睡眠失調及精神症狀

(2) 增加消化性潰瘍

(3) Glucocorticoid 因對於 glucose metabolism 扮演重要角色而得名，

其增加血中 glucose 方式如下 :

(a) 增如肝臟的 gluconeogenesis 及 glucose secretion

(b) 增加肝臟因升糖激素 glucagon 及 catecholamine 所引起糖質新
生作用之敏感性

(c) 降低週邊組織對 glucose 之 uptake 及利用

(d) 增加糖質新生作用原料 (gluconeogenesis substrate)
-- 如增加肌肉中蛋白質分解及抑制蛋白質合成。

(e) 治療 Shock:
cortisol 能恢復 C.O. ，而 reverse hypotension.
(因能使存在於心血管之 Adrenergic receptor 對 CA 之 Sti. 敏感
度↑)

(4) 每日服用 5mg ，超過 2 週便會產生抑制 hypothalamic-pituitary adrenal axis 使 corticotropin-release hormone 分泌不足

(5) 長期服用者

男人 :testosterone↓

女人 : 干擾排卵，功能失調性子宮出血及月經過少。

Ⅱ.Mineralocorticoids (Aldosterone, Deoxycorticosterone,Fludrocortisone)

- **Aldosterone 會使 mineralocorticoid receptor 活化**

  →B.P↑ ，鈉滯留，使鉀及氫離子由腎排除。

  (高血壓、低鉀性鹼中毒)

- **Aldosterone:**

  1. 係腎上腺 Cortex 之球狀層 (上層) 合成。
  2. 對 Na^{+} retention 影響最強。
  3. 合成需要　ACTH ，

     但調節需要，如循環血量↓，血鈉↓，血鉀↑。
  4. 促進　aldosterone 分泌

II.Mineralocorticoids (Aldosterone, Deoxycorticosterone,Fludrocortisone)

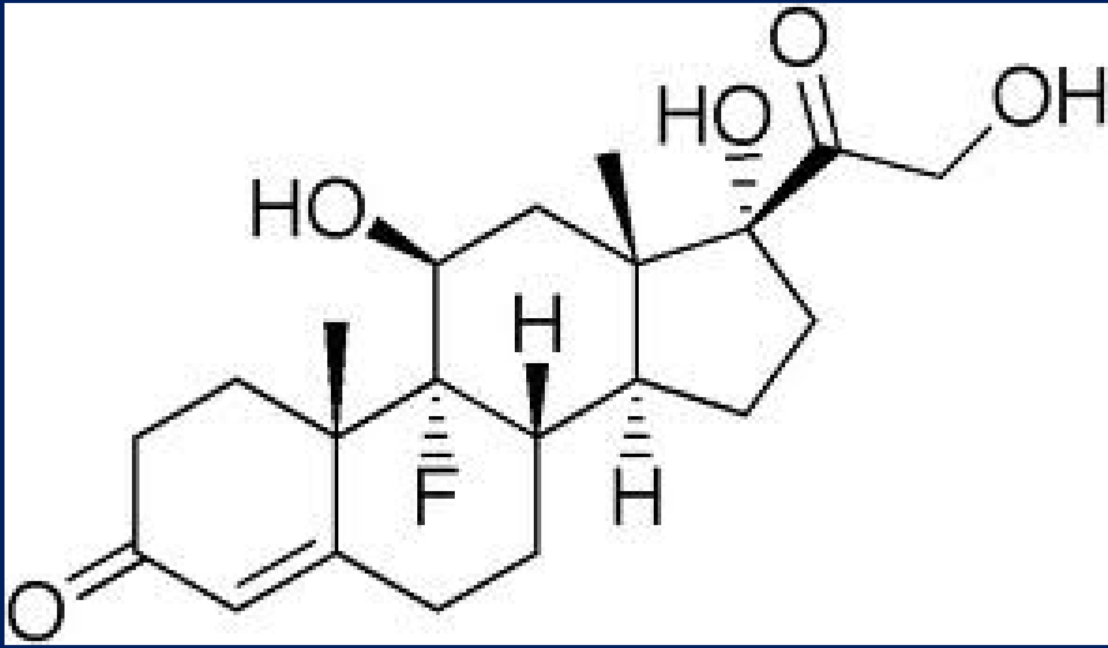
- **Aldosterone:**

  5. 使遠端腎小管 Na^+ - K^+ exchange↑
     ∴使 Na^+ 再吸收， K^+ 排泄
  6. 另 angiotensin 係強力刺激 aldosterone 之 production.
  7. aldosterone↑ 會產生血鈉↑，血鉀↓
     metabolic alkalosis ，血量↑， B.P.↑

- **DOC: Deoxycorticosterone**

  是 aldosterone 之前驅物，每天分泌 200 μg/ 天，
  在循環中 $t_{1/2}$ 為 70 分。

- Fludrocortisone:
  - •可同時增強 glucocorticoid ，及 mineralocorticoid ，但對於鹽類皮質固醇作用較顯著，每週 2-7 次，每次 0.1 mg ，可強力鈉保留作用，使用於腎上腺機能不足。



•

Aldosterone

↙ ↘

腎對鈉之再吸收　增加腎對鉀之排出

↓ ↓ ↓

血鈉↑	H^+ 排出	低血鉀症
↓	↓	↓
Polydipsia	鹼中毒	肌肉無力

↓ 口渴

Hypervolemia

血溶積↑

↓

心輸出↑

↓

B.P.↑

Triamcinolone: mineralocorticoid activity 較低，且鉀保留作用甚強

Ⅲ. Adrenal Androgens

→ 由 adrenal cortex 分泌 :

大量 :dehydroepiandrosterone(DHEA)

少量 :androstenedion, testosterone

→DHEA & DHEAS (DHEA sulfate)

藉由 liver enzymes 具重要之代謝作用

抑制體重增加、 atherosclerosis (粥狀動脈硬化) 、prolong

life (animal & humen)

§ ANTAGONISTS OF ADRENOCORTICAL AGENTS

一、 Synthesis Inhibitors & Glucocorticoid Antagonists

1. Mitotane

可減少 corticosteroids↓

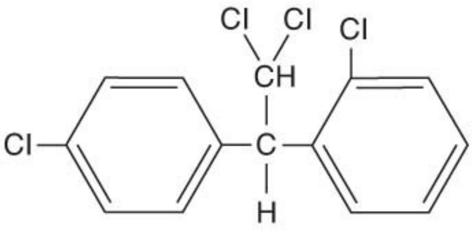
∴治療 adrenal tumor 10 g/ 天，但毒性大， tremor，(實驗

中) 。

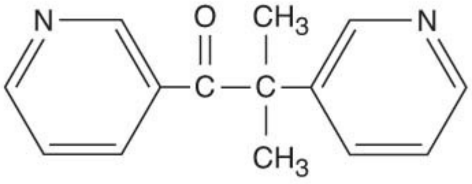
2. Amphenone B

比 mitotane 強，

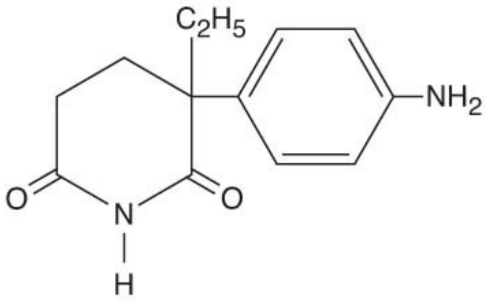
∴造成 ACTH↑ ，腎上腺增殖，毒性大，影響肝、甲狀腺功能。



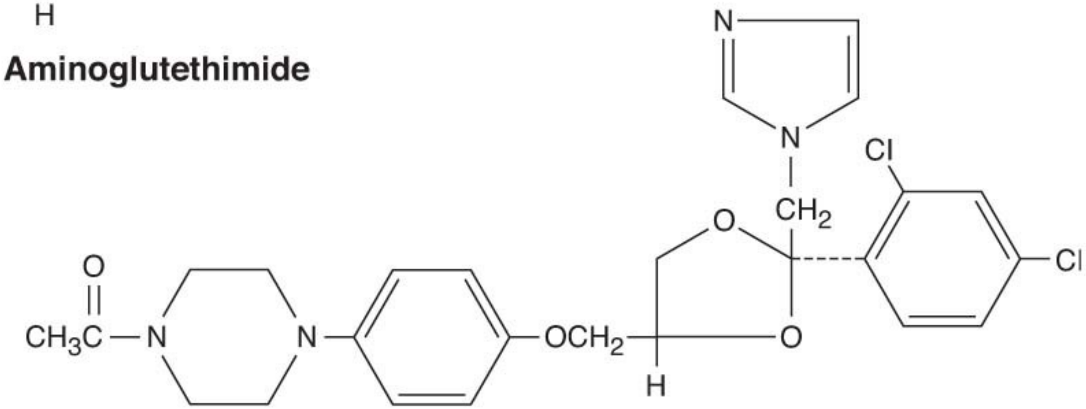
Mitotane



Metyrapone



Aminoglutethimide



Ketoconazole

FIGURE 39–5 Some adrenocortical antagonists. Because of their toxicity, some of these compounds are no longer available in the USA.

3. Metyrapone:

具有選擇性抑制 11-hydroxylase ，

∴ cortisol 及 corticosterone 合成↓

11-Deoxycorticorticosterone → corticosterone → Aldosterone

11-Deoxycortisol → cortisol (-) Metyrapone

11β-hydroxylase (-) Metyrapone

* 服用 Metyrapone 後，測 11-deoxycortisol 或 ACTH 量，用來測 Adrenal function

4. Aminoglutethimide

係抑制 cholesterol 轉換成 pregnenolone

∴所有激素合成皆被減低，因此與 dexamethasone 併用以減少乳癌 p’t 之 estrogen， androgen 製造，每天 1g dose 。

Cholesterol

↓ **ACTH ?**
(-) Aminoglutethimide

pregnenolone

Cholesterol

↓ ACTH ?
(-) Aminoglutethimide

pregnenolone → 17α-hydroxylase
(-) ketoconazole

↓

progesterone

↓ 21β-hydroxylase

11-Deoxycorticosterone

↓ 11β-hydroxylase
(-) ketoconazole

corticosterone

↓

Aldosterone

5. Ketoconazole

係 antifungal imidazole 衍生物，能抑制 : 17-hydroxylase,11β-hydroxylase.

∴(1) 代償性引起 ACTH↑

(2) Progesterone↑; Aldosterone↓

(3) 抑制 plasma renin 活性

→可供治療 Cushing Disease

200~1200 mg/ 天 (研究中)

→有 hepatotoxicity

6. Mifepristone (RU 486)

progesterone antagonist。 Glucocorticoid receptor antagonist,

用於 ectopic ACTH secretion 或 adrenal carcinoma

二、 Mineralocorticoid Antagonist

- **Spironolactone:**

1. 又叫 Aldosterone antagonist

   Antikaliuretic diuretics

   Pot.Sparing

2. 如血鈉↓、血鉀↑、 Angiotensin↑

   則 aldosterone release

   促進遠端腎小管 NA^{+}-K^{+} exchange

   ∴ Na^{+} 再吸收，鉀排出

3. Spironolactone 與 aldosterone 在遠端腎小管 receptor 拮抗

   ∴增加 Na^{+}、 Cl^{-} 排出↑，但 K^{+}、 H^{+}、 ammonium 保留。

4. 本品之 onset 慢

5. 可使用於 hyperaldosteronism(又叫 conn’s syndrome)

(可能由腎上腺病 adenoma or 增殖 hyperplasia 所引起，

其症狀 B.P.↑ 、肌肉無力、血鈉↑、血鉀↓、 alkalosis 、

口渴)

*50~100 mg/ 天

6. 本品可用於肝硬化之水腫

(利尿作用常與 Thiazide 併用)

7. 副作用 :

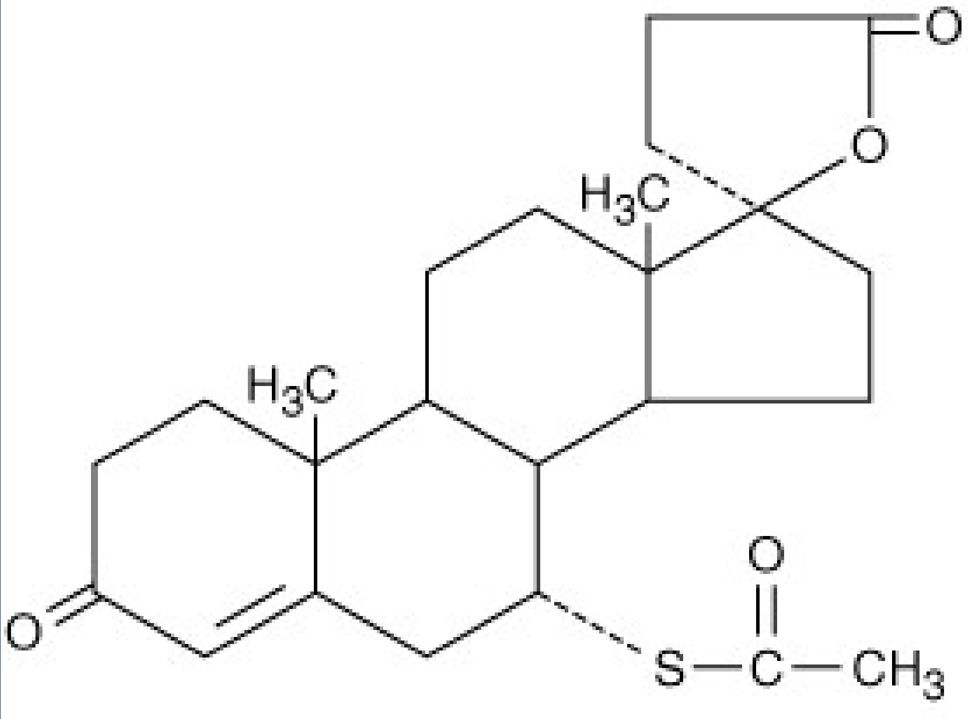
血鉀↑ , mental confusion, 月經不正常 , sedation,

頭痛 , gynecomastia 男乳房增殖 , rash

8. 本品另用於婦女多毛症　hirsutism

50~200 mg/ 天，可減少面部毛髮之密度，長度及生長率。

(由於 androgen↑ 之多毛症)



Spironolactone

Aldosterone

↙ ↘

腎對鈉之再吸收　增加腎對鉀之排出

↓	↓	↓
血鈉↑	H^+ 排出	低血鉀症
↓	↓	↓
Polydipsia	鹼中毒	肌肉無力
↓ 口渴		
Hypervolemia		
血溶積↑		
↓		
心輸出↑		
↓		
B.P.↑		

※ Aldosterone antagonist:

·Eplerenone

→治療高血壓　50~100 mg/d.

→比　Spironolatone 更具選擇性，

即對 androgen receptor 無作用。

·Drospirenone

→a progestin in an oral contraceptive

→對於　aldosterone 有拮抗作用